

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12179

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/72		A 6 1 K 31/72
31/19	AAH	31/19 AAH
31/405		31/405
45/00	ABE	45/00 ABE
47/40		47/40 Z
審査請求 未請求 請求項の数9 FD (全 10 頁)		

(21) 出願番号 特願平9-181855

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月24日

(71) 出願人 000230478

日本レダリー株式会社

東京都中央区京橋1丁目10番3号

(72) 発明者 上釜 兼人

熊本県熊本市長嶺東2-4-18

(72) 発明者 平山 文俊

熊本県熊本市湖東1-4-1-302

(72) 発明者 南 邦弘

熊本県八代郡宮原町大字127-3

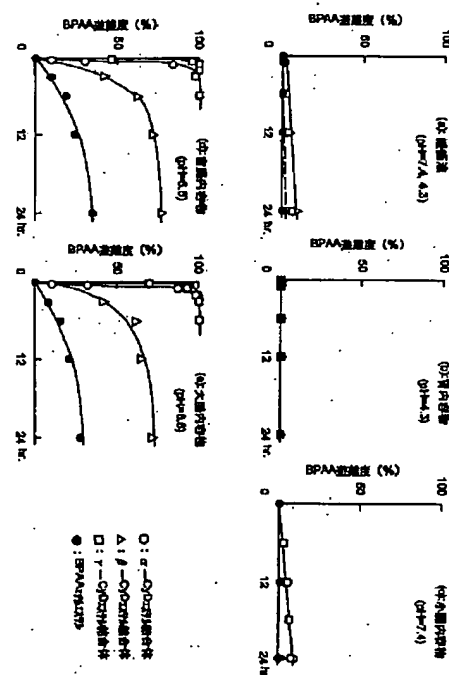
(74) 代理人 弁理士 草間 攻

(54) 【発明の名称】 フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物

## (57) 【要約】

【課題】 フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物について、胃腸障害等の副作用を軽減し、大腸吸収部位において生体内吸収され得る、新規な経口投与用の化合物の提供。

【解決手段】 シクロデキストリンとフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物を結合させ、経口投与により大腸部位において有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が生体内吸収されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物。その好ましい態様としては、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が4-ビフェニル酢酸であるエステル結合化合物である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロデキストリンとフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物を結合させ、経口投与により大腸部位において有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が生体内吸収されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物。

【請求項2】 シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求項1記載のフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物。

【請求項3】 フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、スリンダク、メフェナム酸、フェンブフェン、4-ビフェニル酢酸から選択される請求項1記載のフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物。

【請求項4】 シクロデキストリンと4-ビフェニル酢酸を結合させ、経口投与により大腸部位において有効成分である4-ビフェニル酢酸が生体内吸収される4-ビフェニル酢酸とシクロデキストリンのエステル結合化合物。

【請求項5】 シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求項4記載の4-ビフェニル酢酸とシクロデキストリンのエステル結合化合物。

【請求項6】  $\alpha$ -シクロデキストリンと4-ビフェニル酢酸のエステル結合化合物。

【請求項7】  $\beta$ -シクロデキストリンと4-ビフェニル酢酸のエステル結合化合物。

【請求項8】  $\gamma$ -シクロデキストリンと4-ビフェニル酢酸のエステル結合化合物。

【請求項9】 生理活性物質と化学的に結合する薬物キャリアであって、経口投与された後、大腸部位において加水分解されることにより、当該生理活性物質とキャリアの化学的結合物から有効成分である生理活性物質を遊離する、経口投与用の前記薬物キャリアとしての $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンから選択される一種であるシクロデキストリンの使用法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンとのエステル結合化合物に係り、詳細には、経口投与により大腸部位において該エステル結合化合物が加水分解された結果、有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が、効率的に生体内吸収されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物と

シクロデキストリンのエステル結合化合物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】経口投与用の医薬品についての製剤技術の一種として、効果の持続性を確保した徐放性製剤や腸溶性製剤が種々検討されてきており、今日では多くの医薬品についてかかる製剤技術が適用されてきている。また一方、最近に至り経口投与された医薬品が、胃ないし小腸部位では崩壊することなく下部消化器官である大腸に到達後初めて崩壊して、そこで薬物を放出し、有効成分が生体内吸収されるといった大腸デリバリー技術 (colon delivery technology) が次世代の経口製剤技術として注目されてきている。このような大腸デリバリー技術としては、大腸内細菌叢由来の酵素により加水分解されるポリマーを利用したコーティング技術や、大腸のpH領域で溶解するポリマーを利用したコーティング技術等の提案、あるいは小腸の通過時間 (およそ3ないし4時間程度とされている) に相当するタイム・ラグを有する放出制御型製剤、さらには大腸内細菌叢由来の酵素により分解し、そこで活性型となるプロドラッグ等の考え方である。

【0003】ところでフェニル酢酸系消炎・鎮痛剤は、非ステロイド系抗炎症剤として広くリウマチ性疾患、運動性疾患その他の疼痛性疾患等に適用されているが、このものの副作用としては胃腸障害、特に潰瘍形成が多く発現している。したがってかかる副作用を軽減した製剤技術としてドラッグ・デリバリー・システム (DDS) が検討され、腸溶性製剤、徐放剤、プロドラッグ、ターゲット療法、経皮吸収剤あるいは坐剤等が提案され、実用的な製剤として臨床的に用いられている。

【0004】これまで本発明者らは、シクロデキストリンの有する包接特性に着目し、フェニル酢酸系消炎・鎮痛剤についてシクロデキストリンとの包接化合物を提案してきた。この包接化合物は、有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛剤がシクロデキストリンと1:1の平衡状態にある包接化合物 (inclusion complexes) であり、生体内に投与された場合に胃腸障害等の副作用を回避して、有効成分が吸収部位において包接化合物より解離した後、生体内吸収されるといった点でひとつのDDSの考え方による製剤技術であり、経口投与製剤のみならず、その一つの適用として包接化合物を適当な坐薬としての基剤 (例えば、各種ウィテプゾール) に混合して、直腸投与させる坐剤の提案も行っている。このような包接化合物に使用されるシクロデキストリンを考えた場合、このものは経口投与された場合には胃腸管部 (胃、十二指腸、小腸ないし大腸) ではほとんど生体内吸収されることがなく、一種の薬物キャリアとしての作用が発揮されているものである。

【0005】そこで本発明者らは、このシクロデキストリンのキャリアとしての作用に着目し、シクロデキストリンとフェニル酢酸系消炎・鎮痛剤を包接化合物とする

のではなく、ある種の化学的結合体とし、このものを経口投与した場合には、生体内の特定の吸収部位の酵素、あるいは細菌叢由来の酵素により化学的結合が加水分解され、その結果有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛剤が良好に生体内吸収されるのではないかと考え、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物をシクロデキストリンとエステル結合させた化合物について検討を加えた。

【0006】すなわち、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物を、各種の消化器官内容物あるいは消化器官組織のホモジネート物とインキュベートし、そのエステル加水分解を検討したところ、胃ならびに小腸内容物あるいは胃、小腸、大腸器官組織のホモジネート物とのインキュベートではエステル結合化合物よりフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物がそれほど加水分解されないのに対して、大腸ならびに盲腸内容物とのインキュベートでは、特異的にエステル加水分解され、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が遊離されてくるのが判明した。したがって、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物は、経口投与されることにより、大腸内細菌叢由来の酵素によりシクロデキストリン環が少糖類へ加水分解され、その後有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が特異的に遊離して、その場で良好に生体内吸収されることを示唆しており、上述した大腸デリバリー技術に基づく経口製剤となるものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかして本発明は、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物について、胃腸障害等の副作用を軽減し、大腸部位において生体内吸収され得る、新規な経口投与用の化合物を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】かかる課題を解決するために、本発明は、シクロデキストリンとフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物を結合させ、経口投与により大腸部位において有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が生体内吸収されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物を提供する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明により提供されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンとのエステル結合化合物とは、シクロデキストリンの任意の位置における第一級アルコール性水酸基とフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物のカルボキシル基との間で1対1のエステル結合した化合物である。この場合、有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とエステル結合されるシクロデキストリンとしては、 $\alpha$ -シクロデキストリン（6個の第一級アルコール性水酸基）、 $\beta$ -シクロデキストリン（7個の第一級アルコール性水酸基）ならびに

$\gamma$ -シクロデキストリン（8個の第一級アルコール性水酸基）等があるが、なかでも $\alpha$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンとのエステル結合体が有効成分の遊離に好結果を与えた。

【0010】一方、これらシクロデキストリンとエステル結合されるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物としては、基本的にはエステル結合し得るカルボン酸基を有する化合物であって、いわゆる非ステロイド抗炎症剤として分類されるアリール酢酸系の化合物、プロピオン酸系の化合物、フェナム酸系の化合物を意味する。具体的には、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、スリダク、メフェナム酸、フェンブフェン、4-ビフェニル酢酸等をあげることができる。

【0011】本発明が提供するこれらフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンとのエステル結合化合物の調製は、具体的には以下のようにして行われる。すなわち、無水条件下で塩基の存在下、シクロデキストリンを例えば $p$ -トルエンスルホン酸クロライド（トシルクロライド）、あるいはナフタレンスルホンクロライドと反応させ、シクロデキストリンの第一級アルコール性水酸基の一つをトシル化またはナフタレンスルホン化し、トシル化シクロデキストリンあるいはナフタレンスルホン化シクロデキストリンとした後、このものとフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物の塩、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩と反応させることにより得ることができる。

【0012】かくして製造されたフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンとのエステル結合化合物は、経口投与されることにより、胃並びに小腸ではならぬエステル加水分解されることなく、大腸に到達後において、大腸内細菌叢由来の酵素により加水分解され、有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物が特異的に遊離して、その場で良好に生体内吸収される特異的なものである。

【0013】しかしてかかる点からみれば、シクロデキストリンはある種の生理活性物質に対する薬物キャリアとしての性質を有するものであり、したがって本発明は、別の態様として、生理活性物質と化学的に結合する薬物キャリアであって、経口投与された後、大腸部位において加水分解されることにより、当該生理活性物質とキャリアの化学的結合物から有効成分である生理活性物質を遊離する、経口投与用の前記薬物キャリアとしての $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンから選択される一種であるシクロデキストリンの使用法を提供するものでもある。なお、この場合にシクロデキストリンと生理活性物質との化学的な結合は、シクロデキストリンが第一級アルコ

ール性水酸基を有していることより、前記したエステル結合以外に、アミド結合をあげることができ、したがって生理活性物質としてはかかる化学的結合を形成し得る官能基を有するものであればよい。

【0014】そのなかでも、本発明が目的とするフェニル酢酸系消炎・鎮痛剤がそのような生理活性物質として好ましいものであり、取り分け4-ビフェニル酢酸は極めて良好な結果を示した。したがって、より具体的な態様として本発明は、4-ビフェニル酢酸とシクロデキストリン、なかでも $\alpha$ -シクロデキストリン並びに $\gamma$ -シクロデキストリンとのエステル結合化合物を提供するものである。

【0015】

【実施例ならびに試験例】以下に本発明を、具体的実施例ならびに試験例に基づき詳細に説明するが、以下の説明においてはフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物としての具体的化合物として、4-ビフェニル酢酸を選択して説明する。しかしながら、4-ビフェニル酢酸以外の他のフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物にあっても同様のものであることはいうまでもなく、これらの化合物と各種シクロデキストリンのエステル結合化合物も本発明に

【0016】I：本発明のエステル結合化合物の調製：  
1. 4-ビフェニル酢酸と $\alpha$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：

(a) トシル化 $\alpha$ -シクロデキストリン：ベンゼンにて水分を共沸除去した乾燥 $\alpha$ -シクロデキストリン8gを無水ピリジン500ml中に溶解させ、室温下に無水条件下でp-トルエンスルホン酸クロライド6gを加え、2時間撹拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応溶液に水を加えて反応を終了させた。反応溶液を減圧濃縮後、残渣にアセトンを加え、析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物をオープンカラム（ダイアイオンHP-20；移動相として、メタノール/水=0：100→100：0 v/v；標識化合物：p-アニスアルデヒド；UV：254nm）にて分離・精製し、目的とするトシル化 $\alpha$ -シクロデキストリンを2.33g（29.1%）得た。融点：218-220℃（分解）。

【0017】(b) 4-ビフェニル酢酸と $\alpha$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：上記で得たトシル化 $\alpha$ -シクロデキストリン9.86gを無水条件下でジメチルホルムアミド10mlに溶解後、4-ビフェニル酢酸のナトリウム塩2gを加え、100℃にて30時間撹拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え、析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物をオープンカラム（ダイアイオンHP-20；移動相として、メタノール/水=0：100→100：0 v/v；標識化合物：p-アニスアルデヒド；UV：254

nm）にて分離・精製し、目的とする4-ビフェニル酢酸と $\alpha$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物を3.5g（36%）得た。融点：255℃（分解）。

【0018】2. 4-ビフェニル酢酸と $\beta$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：

(a) トシル化 $\beta$ -シクロデキストリン：ベンゼンにて水分を共沸除去した乾燥 $\beta$ -シクロデキストリン13gを無水ピリジン100ml中に溶解させ、室温下に無水条件下で45分間かけてp-トルエンスルホン酸クロライド1.8gを加え、18時間撹拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え、析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物を水から3回再結晶し、白色粉末として目的とするトシル化 $\beta$ -シクロデキストリンを4.88g（37.5%）得た。融点：168-175℃（分解）。

【0019】(b) 4-ビフェニル酢酸と $\beta$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：上記で得たトシル化 $\beta$ -シクロデキストリン12gを無水条件下でジメチルホルムアミド100mlに溶解後、4-ビフェニル酢酸のナトリウム塩2gを加え、100℃にて30時間撹拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応溶液を溶媒留去して得られた残渣を少量のジメチルホルムアミドに溶解させ、更に水またはアセトンを添加して析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物を室温減圧下で乾燥後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル60G；展開相：アセトニトリル/水=3：7 v/v；標識UV：254nm）にて分離・精製し、目的とする4-ビフェニル酢酸と $\beta$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物を7.44g（62.0%）得た。融点：258-268℃（分解）。

【0020】3. 4-ビフェニル酢酸と $\gamma$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：

(a) ナフタレンスルホン化 $\gamma$ -シクロデキストリン：ベンゼンにて水分を共沸除去した乾燥 $\gamma$ -シクロデキストリン15gを、無水ピリジン200ml中に溶解させ、室温下に無水条件下でナフタレンスルホンクロライド3gを加え、5時間撹拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応溶液に水を加えて反応を終了させた。反応溶液を減圧濃縮後、残渣にアセトンを加え、析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物をオープンカラム（ダイアイオンHP-20；移動相として、メタノール/水=0：100→100：0 v/v；標識化合物：p-アニスアルデヒド；UV：254nm）にて分離・精製し、目的とするナフタレンスルホン化 $\gamma$ -シクロデキストリンを3.62g（24.1%）得た。融点：181-184℃（分解）。

【0021】(b) 4-ビフェニル酢酸と $\gamma$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物：上記で得たナフタレンスルホン化 $\gamma$ -シクロデキストリン12.2gを

7

無水条件下でジメチルホルムアミド100mlに溶解後、4-ビフェニル酢酸のナトリウム塩2gを加え、100℃にて30時間攪拌した。反応の完結を薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え、析出した沈殿物を回収した。得られた沈殿物をオープンカラム（ダイアイオンHP-20；移動相として、メタノール/水=0：100→100：0v/v；標識化合物：p-アニスアルデヒド；UV：254nm）にて分離・精製し、目的とする\*

8

\* 4-ビフェニル酢酸と $\alpha$ -シクロデキストリンのエステル結合化合物を3.1g（25.0%）得た。融点：277-282℃（分解）。

【0022】上記で得られた各種のシクロデキストリンと4-ビフェニル酢酸のエステル結合化合物の物理化学的な性状を表1にまとめた。

【0023】

【表1】

表1：4-ビフェニル酢酸とシクロデキストリンのエステル結合化合物の物理化学的性状

化 合 物	分子量	融点 (℃)	溶解性/ 25℃ (M)	溶解性比率 (結合体/BPAA)
BPAA	212	164-165	$1.25 \times 10^{-4}$	1
$\alpha$ -CyD とのエステル	1167	255 (分解)	$1.18 \times 10^{-3}$	9.4
$\beta$ -CyD とのエステル	1329	258-268 (分解)	$1.29 \times 10^{-5}$	0.10
$\gamma$ -CyD とのエステル	1492	277-282 (分解)	$4.34 \times 10^{-4}$	3.4

BPAA： 4-ビフェニル酢酸  
 $\alpha$ -CyD： $\alpha$ -シクロデキストリン  
 $\beta$ -CyD： $\beta$ -シクロデキストリン  
 $\gamma$ -CyD： $\gamma$ -シクロデキストリン

【0024】11：ラットの消化器官内容物との加水分解試験：

1. 消化器官内容物溶液の調製：通常の食餌を与えて飼育したウィスター系雄性ラット（体重400-500g）を使用した。ラットを断頭して屠殺し、それぞれ胃、小腸、盲腸および大腸の器官を採取し、これら組織の内容物を氷冷した等張緩衝液により20w/vとなるよう希釈した。なお、胃の内容物についてはpH4.3の酢酸緩衝液を用い、その他の内容物についてはpH7.4のリン酸緩衝液を用いた。各希釈液をガーゼ濾過して不溶沈殿物を除き、各消化器官内容物溶液とした。

【0025】2. エステル結合化合物の試験液の調製：試験液は、エステル結合化合物の $2.0 \times 10^{-5}$ Mの2.0v/v DMF（ジメチルホルムアミド：以下DMFと略記する）溶液/pH=7.4のリン酸緩衝液の4ml、あるいはエステル結合化合物の $2.0 \times 10^{-5}$ Mの2.0v/v DMF溶液/pH=4.3の酢酸緩衝液の※50

※4mlを用いた。なお対照試験液として、4-ビフェニル酢酸エチルエステル体の同量含有液をおいた。

【0026】3. インキュベーション：上記で得た各消化器官内容物溶液の4ml中に、エステル結合化合物の試験液（4ml）を37℃にて加えインキュベーション溶液とした。なお、インキュベーション溶液のpHは、少量の0.1M水酸化ナトリウム水溶液にて、胃内容物の場合にはpH=4.3に；小腸内容物の場合にはpH=7.4に；盲腸内容物の場合にはpH=6.8に；ならびに大腸内容物の場合にはpH=6.8に調整した。インキュベーションは、37℃の温度にて、窒素ガス気流下の嫌気性条件下で行った。なお対照として、消化器官内容物を含まないpH7.4のリン酸緩衝液ならびにpH4.3の酢酸緩衝液中での試験も同時に行った。

【0027】4. 結果：インキュベーション開始後、各試験液についてエステル結合化合物の加水分解の程度を時間の経過と共に観察した。すなわち、各試験液につい

ての一定の時間毎に、インキュベーション後の試験液を0.5mlずつ採取して、0.2mlの0.1M塩酸水溶液中加入、内部基準物質としてフルルビプロフェンの0.1-1.0mg/mlの0.5ml溶液を含有するシクロヘキサン-エチルエーテル混合液(3:1 v/v) 6mlにて抽出した。次いで、その5mlを減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をメタノール100μlに溶解させ、そのうちの20μlをHPLCに付し、4-ビフェニル酢酸の定量を行った。なお、HPLCの条件は、ODS-1161カラム(3.0μm、径6mm、長さ100mm)を用い、移動相としてメタノール/0.1M酢酸=1:1v/v混合溶液を用い、流速1.0ml/分になるように展開した。その結果を図1に示す。なお、図中での略記号: α-CyDはα-シクロデキストリンを、β-CyDはβ-シクロデキストリンを、γ-CyDはγ-シクロデキストリンを意味し、更にBAPPは4-ビフェニル酢酸を意味する(以下の図面において同じ)。

【0028】図中の結果から明らかなとおり、対照としての緩衝液並びに胃内容物溶液および小腸内容物溶液においては、エステル結合化合物の加水分解はほとんど観察されないかあるいは極少量であるのに対して、盲腸内容物溶液並びに大腸内容物溶液中ではエステル加水分解が行われ、有効成分である4-ビフェニル酢酸を遊離しているのが理解される。特にα-シクロデキストリンおよびγ-シクロデキストリンとのエステル結合化合物は良好に加水分解されているのが判明する。また、4-ビフェニル酢酸のエチルエステル体も大腸並びに盲腸内容物により加水分解されるものの、その程度はシクロデキストリンとのエステル結合化合物より低いものであった。

【0029】III: ラットの器官組織ホモジネート物および全身血液との加水分解:

1. ラット全血液との加水分解: 上記試験IIにより断頭して屠殺したラットの血液を採取した。その5mlに上記IIに準じて調製したエステル結合化合物の試験液[エステル結合化合物の $2.0 \times 10^{-5}$ Mの2.0v/v DMF溶液/pH=7.4のリン酸緩衝液]の5.0mlを加え、そのpHを7.2に調整した後、37℃の温度にて嫌気性条件下にインキュベートした。加水分解の程度

の測定は、上記試験IIの方法と同様である。  
【0030】2. ラット小腸組織ホモジネート物との加水分解: 上記試験IIによりその内容物を除いた後の小腸組織を細かく裁断し、冷却した1.15w/v 塩化カリウム溶液の5倍量と共に組織ホモジナイザー(Physcotron S-50)によりホモジネートし、次いでガーゼ濾過を行った。その濾液2.0mlに、上記IIに準じて調製したエステル結合化合物の試験液[エステル結合化合物の $2.0 \times 10^{-5}$ Mの2.0v/v DMF溶液/pH=7.4のリン酸緩衝液]の2.0mlを加え、そのpHを6.7

に調整した後、37℃の温度にて嫌気性条件下にインキュベートした。加水分解の程度の測定は、上記試験IIの方法と同様である。

【0031】3. ラット大腸組織ホモジネート物との加水分解: 上記の小腸組織ホモジネートの場合と全く同様に、大腸組織を用いて行った。なお、インキュベートにおけるpHは7.0に調整した。加水分解の程度の測定は、上記試験IIの方法と同様である。

【0032】4. ラット肝組織ホモジネート物との加水分解: ラットの肝臓(重量約20g)を生理食塩水にて洗浄後、冷却した1.15w/v 塩化カリウム溶液の5倍量と共に組織ホモジナイザー(Potter-Elvehjem)により0℃にてホモジネートし、ガーゼ濾過を行った。その濾液を遠心分離(9000g×30分:4℃)し、その上清液2.0ml中に、上記IIに準じて調製したエステル結合化合物の試験液[エステル結合化合物の $2.0 \times 10^{-5}$ Mの2.0v/v DMF溶液/pH=7.4のリン酸緩衝液]の8.0mlを加えた。なお、この試験液には更に塩化マグネシウム101.6mg/ml、グルコース6リン酸60.8mg/ml、ニコチン酸アミド9.16mg/mlおよびニコチン酸アミド-アデノシンジヌクレオチドホスフェート3.35mg/mlが含まれているものである。そのpHを6.6に調整した後、37℃の温度にて嫌気性条件下にインキュベートした。加水分解の程度の測定は、上記試験IIの方法と同様である。

【0033】なお上記の各試験において、対照試験液として、4-ビフェニル酢酸エチルエステル体の同量含有液をおいた。また、これらの試験の対照として、器官組織ホモジネート物を含有しないpH7.4のリン酸緩衝液中での試験も同時に行った。その各試験の結果を図2に示す。

【0034】図中の結果から明らかなとおり、本発明のエステル結合化合物は、組織ホモジネート物によりほとんど加水分解を受けていないことが判明する。これに対して対照である4-ビフェニル酢酸エチルエステルは、組織ホモジネート物により速やかに加水分解されている。以上の加水分解試験の結果から判断すると、本発明のエステル結合化合物は、器官組織の酵素により加水分解されるのではなく、むしろ大腸あるいは盲腸の内容物である大腸内細菌叢のもつ酵素によりエステル加水分解されているものであることが理解される。

【0035】IV: ラットの経口投与による吸収試験:

1. 方法: ウィスター系雄性ラット(体重200g)を1群4匹使用した。ラットに本発明の4-ビフェニル酢酸と各種シクロデキストリンのエステル結合化合物を経口投与し、投与後の各試験時間毎に血液を採取し、血清中の4-ビフェニル酢酸をHPLCにより定量した。なお、エステル結合化合物の投与量は、結合化合物中の遊離の4-ビフェニル酢酸として換算量で10mg

11

g/kgとなる相当量を経口投与した。また、試験対照群として、4-ビフェニル酢酸の10mg/kgの単独経口投与群(3匹)並びに4-ビフェニル酢酸とβ-シクロデキストリンの包接化合物を4-ビフェニル酢酸として10mg/kgに相当する投与群(2匹)をおき、同様試験を行った。

12

\*【0036】2. 結果：各試験化合物の経口投与後における血清中の4-ビフェニル酢酸の濃度推移を、時間の経過と共に表し、図3として示し、合わせて薬物動態学的パラメーターを表2にまとめた。

【0037】

【表2】

表2：経口投与(ラット)後の4-ビフェニル酢酸(BPAA)の薬物動態学的パラメーター

投与化合物	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	MRT (h)	AUC (h/μg/ml)	F (%)
BPAA	0.5±0.3	6.9±1.2	6.6±0.7	33.6±2.5	18.1±1.3
α-CyD との包接体	1.5±0.7*	10.5±0.9	5.9±0.2	63.3±1.7*	34.0±0.9
α-CyD との1:1混合物	9.0±0.0*	15.3±2.5*	9.3±0.6*	119.6±12.0*	64.3±6.4
β-CyD との1:1混合物	11.8±6.8*	1.3±0.4*	11.4±1.5*	10.9±3.3*	5.9±1.8
γ-CyD との1:1混合物	7.8±0.7*	23.6±3.2*	8.8±0.7*	166.2±22.9*	89.3±12.3

BPAA：4-ビフェニル酢酸  
α-CyD：α-シクロデキストリン  
β-CyD：β-シクロデキストリン  
γ-CyD：γ-シクロデキストリン

\*: p<0.05 vs. BPAA

【0038】図3に示した血清中での4-ビフェニル酢酸の濃度変化推移をみると、本発明のエステル結合化合物は経口投与後、大腸吸収部位への到達時間に相当する3時間以降から徐々に有効成分である4-ビフェニル酢酸の吸収が観察されており、その吸収は経口投与後12時間にも及んでいる。特に表2に示した結果からは、α-シクロデキストリンとのエステル結合化合物にあっては投与後9時間後、γ-シクロデキストリンとのエステル結合化合物にあっては7.8時間後に最高血中濃度に達していることが判明する。これに対して4-ビフェニル酢酸単独、あるいは4-ビフェニル酢酸とβ-シクロデキストリンとの包接化合物は、胃に滞留する時間帯において生体内吸収されている。これらの結果からみれば、本発明のエステル結合化合物は、その製剤技術として大腸デリバリー技術に基づく徐放型の薬物であり、したがって胃腸障害等の副作用を回避した優れた※50

※化合物であることが理解される。

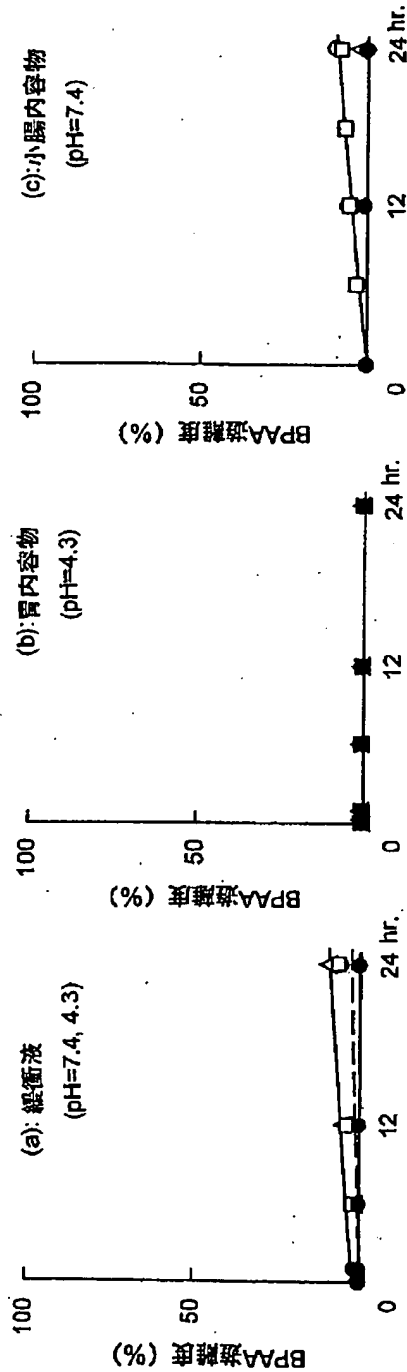
【0039】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物について、薬物の大腸デリバリー技術に基づき、大腸において良好に生体内吸収される、フェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物とシクロデキストリンのエステル結合化合物が提供される。特にこのエステル結合化合物は、経口投与後において胃および小腸ではなんらエステル加水分解を受けるものではなく、したがって有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物がこれらの胃および小腸において消化管潰瘍等の胃腸障害である副作用を誘発するものでない。加えて有効成分であるフェニル酢酸系消炎・鎮痛化合物の生体内吸収は持続的なものであり、経口投与製剤でありながら大腸部位において生体内吸収されるといった特異的な経口製剤を提供できる利点を有する。

【図面の簡単な説明】

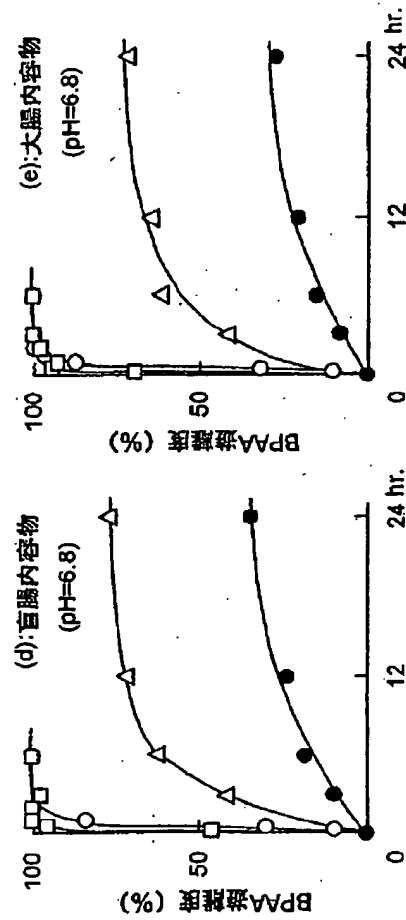
【図1】(a)ないし(e)は、本発明の試験例IIの結果を示す図である。

【図1】



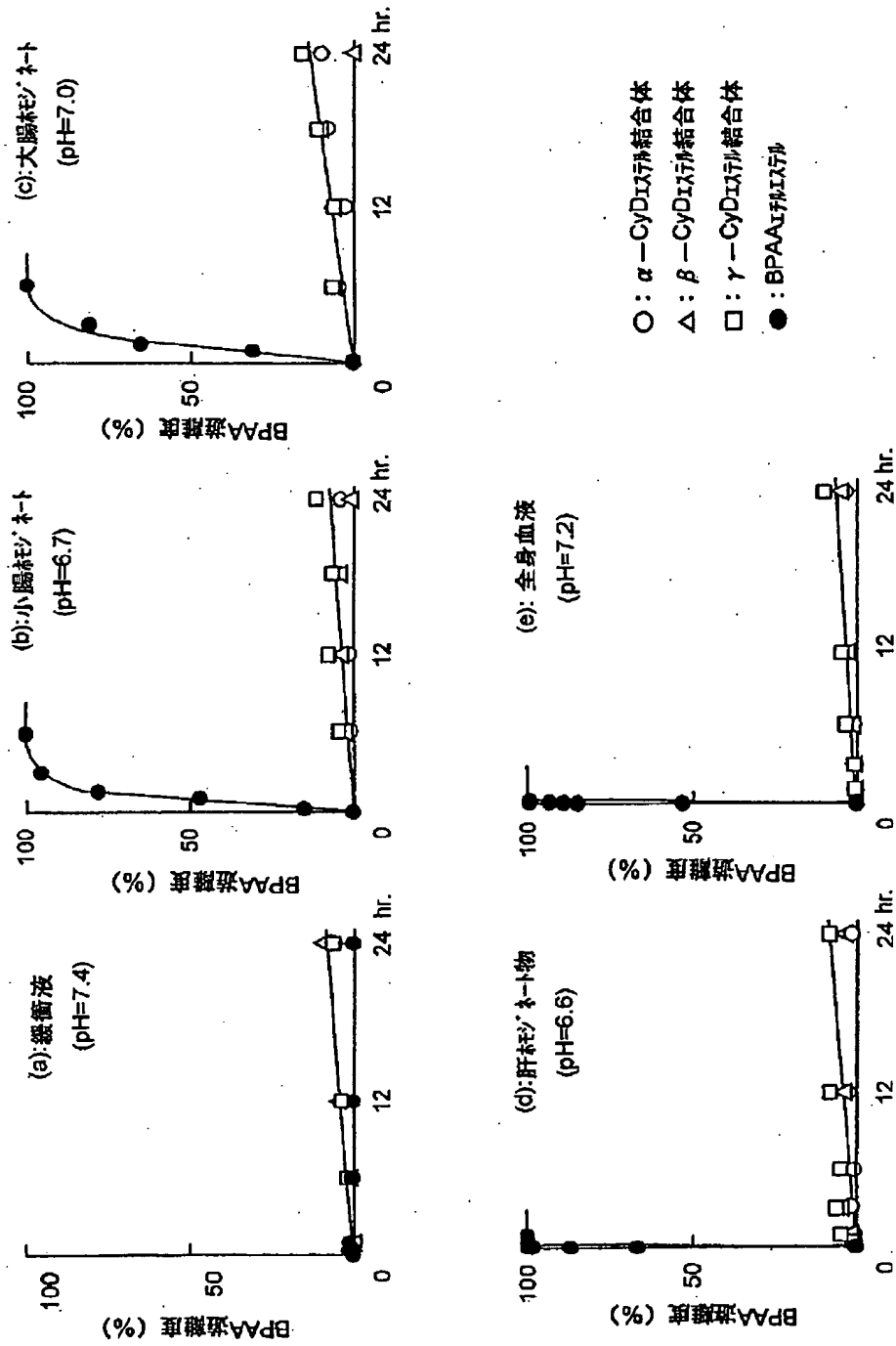
【図2】(a)ないし(e)は、本発明の試験例IIIの結果を示す図である。

【図3】本発明の試験例IVの結果を示す図である。





【図2】



【図3】

